

Ketamina – mechanizmy działania przeciwdepresyjnego

Ketamine – mechanisms of action as an antidepressant

Bronisław Gębik, Katarzyna Bliźniewska-Kowalska, Piotr Gałęcki

Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Klinika Psychiatrii Dorosłych

Summary

Since the year 2000, ketamine and its enantiomers have been studied for their antidepressant effects. This paper will briefly summarise the journey of ketamine from an anaesthetic to an antidepressant. The text will present the key mechanisms of its action, as well as the actions of its metabolites. The aim of this article is to describe the role of specific groups of receptors in activation of important metabolic pathways and in production of factors such as mammalian target of rapamycin kinase (mTOR) and brain-derived neurotrophic factor (BDNF), in order to comprehensively present a potential link between ketamine, ketamine's enantiomers and its metabolites with terms such as neuroplasticity and antidepressant action. Another important part of this article is a summary of arguments for and against importance of specific mechanisms of ketamine action and to compare (S) and (R)-ketamine's potential to act as an antidepressant. This article may be particularly helpful for researchers in determining further research directions and serve as a summary of the current state of knowledge regarding the mechanisms of ketamine's action and the latest therapeutic possibilities in the treatment of affective disorders.

Słowa klucze: ketamina, leki przeciwdepresyjne, depresja

Key words: ketamine, antidepressants, depression

Wstęp

Depresja jest powszechnym schorzeniem na całym świecie, na które cierpi około 3,8% populacji [1, 2]. Jest to poważny problem medyczny i społeczny powodujący indywidualne cierpienie, utratę produktywności, zwiększone koszty opieki zdrowotnej i wysokie ryzyko samobójstwa. Depresja jest główną przyczyną niepełnosprawności w skali globalnej i w znacznym stopniu przyczynia się do ogólnego obciążenia chorobami [1, 2]. Liczba pacjentów otrzymujących leczenie przeciwdepresyjne rośnie z każdym rokiem [2]. Pomimo wysokiego rozpowszechnienia zaburzeń depresyjnych ich etiopatogeneza nie jest jeszcze w pełni poznana. Tylko 60–70% pacjentów

cierpiących na to zaburzenie reaguje na standardowe leczenie przeciwdepresyjne, co oznacza, że depresja oporna na leczenie (TRD), definiowana jako brak poprawy stanu klinicznego pacjenta po podjęciu co najmniej dwóch prób terapii z użyciem leków przeciwdepresyjnych o różnym mechanizmie działania w adekwatnej dawce, może występować nawet u 1/3 pacjentów z depresją kliniczną [3].

Istnieje kilka strategii terapeutycznych przeznaczonych dla tej grupy pacjentów. Jedną z nich jest terapia elektrowstrząsowa (ECT), podczas której pacjenci przechodzą pod znieczuleniem serię kilku do kilkunastu zabiegów w odstępie paru dni. Terapia ta przynosi dobre efekty, jednak zgodnie z wytycznymi American Psychiatric Association (APA) powinna być ona stosowana również jako preferencyjna metoda u niektórych pacjentów (przechodzących ciężki epizod depresyjny z objawami psychotycznymi lub z zaprzestaniem przyjmowania pokarmów), nie zaś tylko jako leczenie „ostatniej linii” [4]. Często u pacjentów cierpiących na lekooporną formę depresji stosuje się augmentację z użyciem takich związków, jak: leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji – zwłaszcza kwetiapina, olanzapina, aripiprazol i rysperydon, lit – rekomendowany jako augmentacja do leków przeciwdepresyjnych między innymi z powodu działania antyświadczeniowego w tej grupie pacjentów [4, 5], a także leki przeciwzapalne (np. celekoksyb) [6]. Istotną w tej formie depresji jest również psychoterapia. Jednak każda ze wspomnianych terapii niesie ze sobą pewne skutki uboczne lub może być przeciwwskazana u konkretnej grupy pacjentów, w związku z tym konieczne jest dalsze poszukiwanie nowych, skutecznych i bezpiecznych sposobów leczenia.

W 2019 roku FDA zatwierdziła esketaminę jako terapię wspomagającą w leczeniu depresji odpornej na leczenie (TRD) u dorosłych. Esketamina została zatwierdzona w ramach strategii oceny i ograniczania ryzyka (REMS), która wymaga podawania leku pod nadzorem lekarza. Zarówno ketamina, jak i esketamina są obecnie realnymi opcjami leczenia TRD, które oferują możliwość szybkiej poprawy objawów [7]. Celem niniejszego artykułu jest przedstawienie drogi ketaminy od środka znieczulającego do nowego środka przeciwdepresyjnego, a co najważniejsze, przedstawienie jej potencjalnych mechanizmów działania przeciwdepresyjnego.

Krótką historią ketaminy – od anestetyku do leku przeciwdepresyjnego

W latach 50. XX wieku w laboratoriach Parke-Davis w Detroit rozpoczęły się poszukiwania anestetyku odpowiadającego na potrzeby ówczesnej medycyny, które w 1958 roku doprowadziły Victora Maddoxa do syntezy fencyklidyny, nazywanej również PCP, a wśród osób jej nadużywających znanej jako „Angel Dust” [8]. Chociaż działanie anestetyczne nowej substancji było obiecujące, na przestrzeni lat kolejne publikowane prace donosiły o pobudzeniu lub psychozopodobnym stanie pojawiającym się w okresie pooperacyjnym w grupie pacjentów znieczulanych fencyklidyną [9]. Skutki uboczne powodowane przez PCP skłoniły naukowców do poszukiwania lepszego leku wśród pochodnych fencyklidyny.

Calvin Stephens konsultant Parke-Davis, w 1962 roku syntetyzuje cząstkę, której część budowana przez pochodną cyklohexanu zawiera zarówno grupę ketonową,

jak i resztę aminową. Po latach cząstka ta zostaje nazwana Ketaminą [10]. W 1964 roku badający wcześniej PCP dr Edward Domino przyjmuje propozycję Parke-Davis i podejmuje się poprowadzenia badań klinicznych z udziałem ludzi, z zastosowaniem nowej cząstki. Jako że nie jest anesteziologiem, zaprasza do współpracy profesora Uniwersytetu w Michigan dr. Crossena i przeprowadzają pierwszą administrację ketaminy u ochotnika – jednego z więźniów Jackson Prison w stanie Michigan [11]. Dalsze badania dają obiecujące wyniki – ketamina rzadziej niż PCP wywołuje działania niepożądane. Badani opisują również subiektywne odczucia związane z przyjęciem ketaminy w pewnym stopniu podobne do tych po podaniu fencyklidyny. Powtarzają się opisy wrażenia bezcielesnej podróży w przestrzeni i poczucia obcości części własnego ciała [12, 13].

Badacze zastanawiają się, jak nazwać działanie leku odpowiadające za tego rodzaju odczucia wśród pacjentów. Początkowo miało to być działanie „schizofreniomimetyczne”, lecz w obawie przed tym, że taki opis zdyskredytuje badaną substancję, nie decydują się na tę nomenklaturę. W końcu pomysł podsuwa żona dr. Domino, Toni Domino, odnosząc się do poczucia odłączenia części ciała opisywanego przez pacjentów [14] – lek zostaje anestetykiem dysocjacyjnym, a zgodnie z propozycją dr. Domino anestezja z użyciem ketaminy do dziś nazywana jest *dissociative anaesthesia*. Początki obrotu ketaminą sięgają jeszcze 1968 roku, kiedy w Belgii zostaje wprowadzona w weterynarii, a w roku 1969 w Stanach Zjednoczonych staje się dostępną na receptę pod nazwą Ketalar.

Po latach zaczęto odchodzić od stosowania ketaminy na salach operacyjnych, między innymi za sprawą wprowadzenia w 1986 roku nowego, bardzo skutecznego anestetyku – propofolu. Z kolei w latach dziewięćdziesiątych zainteresowano się jej molekularnym działaniem jako niekompetetywnego inhibitora receptorów NMDA. Doprowadziło to do odkrycia jej działania „przeciwhiperanalgestycznego” [15], które wykorzystuje się do zmniejszania skutków ubocznych wprowadzonego w latach dziewięćdziesiątych remifentanylu. Z roku na rok wzrasta liczba badań, w których sprawdza się możliwość wykorzystania ketaminy jako potencjalnego leku w terapii PTSD (zespołu stresu pourazowego). Nadal wszakże brakuje jednoznacznych wniosków co do jej skuteczności w tym wskazaniu [16].

Ketamina od wielu lat jest badana jako bronchodylator (przede wszystkim w populacji pediatrycznej) i wysaje się skuteczna w grupie pacjentów nieodpowiadających na leczenie pierwszej linii [17]. Obecnie anestezja z użyciem ketaminy znajduje szerokie zastosowanie, zwłaszcza w pediatrycznej grupie pacjentów, między innymi z powodu jej stabilnego działania na układ sercowo-naczyniowy [18]. Z kolei terapia z użyciem ketaminy jest weryfikowana jako potencjalna strategia w walce z bólem przewlekłym, w tym z bólem neuropatycznym [19]. W 2000 roku [20] opublikowano pierwsze wyniki badań klinicznych dotyczących leczenia depresji z użyciem ketaminy. Badania trwają, wydaje się, że rok 2025 to jeszcze nie koniec historii cząstki nazwanej ketaminą.

Ketamina w leczeniu depresji

Ketamina jest racemiczną mieszaniną dwóch enancjomerów: (R)-ketaminy oraz (S)-ketaminy. Pierwsze badania kliniczne prowadzone nad (R,S)-ketaminą w terapii TRD (depresji lekoopornej) wykazały szybkie i znaczące działanie przeciwdepresyjne już po administracji jednej dawki i.v. [20], utrzymujące się około 72 godzin po podaniu. Dalsze badania nad (R,S)-ketaminą potwierdziły skuteczną odpowiedź przeciwdepresyjną na poziomie 60–70% w grupie pacjentów cierpiących na TRD [21, 22]. Badania ujawniają ponadto istotne działanie redukujące myśli, tendencje i działania samobójcze w tej grupie pacjentów. Ważne jest przy tym prokognitywne działanie ketaminy u pacjentów cierpiących na TRD – jej podanie w dłuższej perspektywie wpływa korzystnie na pamięć roboczą, szybkość przetwarzania informacji oraz na uczenie i zapamiętywanie słowne [23], a także na pamięć wzrokową oraz prostą i złożoną pamięć roboczą [24]. Ustalono też, że niższy poziom koncentracji uwagi mierzony z użyciem baterii CogState przed wdrożeniem terapii w tej grupie pacjentów jest predyktorem dobrej odpowiedzi na leczenie ketaminą [24].

Również w grupie pacjentów cierpiących na chorobę afektywną dwubiegunową wskazuje się na prokognitywne działanie ketaminy zastosowanej w terapii epizodu depresyjnego. Warto zaznaczyć, że u części pacjentów działanie to występuje niezależnie od tego, czy uzyskano odpowiedź przeciwdepresyjną, czy nie [25]. W 2019 roku prowadzono badania nad esketaminą podawaną w formie spreju do nosa raz w tygodniu lub raz na dwa tygodnie w grupie pacjentów z TRD [26]. Wyniki okazały się na tyle obiecujące, że w tym samym roku FDA zaakceptowało do obrotu esketaminę w formie spreju dla pacjentów z depresją lekooporną.

Obecnie prowadzone są też badania nad (R)-ketaminą, a także porównujące skuteczność (R,S)-ketaminy z esketaminą [27]. Mimo licznych badań klinicznych opisujących skuteczność ketaminy mechanizm jej działania przeciwdepresyjnego nadal pozostaje nie do końca poznany. Wiadomo, że jest on związany z układem glutaminergicznym, GABA-ergicznym oraz procesami neuroplastyczności, w tym łączącymi się z BDNF (Brain-derived Neurotrophic Factor). Szczególnie istotne zarówno dla działania anestetycznego (co zostało opisane w latach dziewięćdziesiątych), jak i przeciwdepresyjnego są receptory przewodzące szybkie impulsy pobudzające w ośrodkowym układzie nerwowym.

Wpływ ketaminy na receptory NMDA i AMPA

Receptory NMDA (*N*-metylo-*D*-asparaginowe) należą do grupy receptorów jonotropowych, aktywowanych przez glutaminian (poza nimi w tej grupie znajdują się receptory AMPA – kwasu α -amino-3-hydroksy-5-metylo-4-izoksazolopropionowego – i receptory kainowe) [28], leżących w przestrzeni wewnątrz – i zewnątrzsynaptycznej. Receptory te odgrywają kluczową rolę w zachowaniu homeostazy komórki nerwowej poprzez regulację zarówno procesów apoptozy komórkowej, jak i procesów promujących przetrwanie komórki. Aktywacja zewnątrzsynaptycznych receptorów NMDA promuje procesy apoptotyczne przez zwiększony napływ jonów wapnia do

komórki (receptory NMDA są przepuszczalne nie tylko dla jonów Na^+ i K^+ , ale też dla jonów Ca^{2+}), podczas gdy aktywacja wewnątrzsynaptycznych receptorów NMDA promuje jej przeżywalność [29]. W podstawowym stanie aktywności neuronalnej za transmisję szybkich impulsów pobudzających w OUN odpowiadają głównie receptory AMPA, jednak receptory NMDA biorą udział w modyfikowaniu przewodzenia tychże impulsów [30]. Wynika to z ich złożonego mechanizmu aktywacji: kanały jonowe receptora NMDA są blokowane przez dwudodatnie jony magnezu – w zależności od depolaryzacji. Oznacza to, że w fizjologicznych stężeniach jony Mg^{2+} znajdują się wewnątrz kanału receptora NMDA i sprawiają, że jest on nieprzepuszczalny dla innych jonów, zwłaszcza dla jonów Ca^{2+} . Aby receptor stał się przepuszczalny, musi wystąpić odpowiednio silna depolaryzacja [31].

Receptory NMDA są tetramerami i mogą się składać z dotychczas opisanych siedmiu podjednostek (GluN1, GluN2A, GluN2B, GluN2C, GluN2D, GluN3A, GluN3B). Podgrupy receptorów NMDA z różną częstością występują w różnych częściach neuronu i na różnych neuronach (przykładowo receptory NMDA znajdujące się w przestrzeni zewnątrzsynaptycznej części zawierają podjednostkę GluN2B [32]). Od budowy receptora zależy również potencjał blokowania kanału jonowego przez jony Mg^{2+} i dostępność kanału jonowego dla jonów Ca^{2+} , odgrywającego kluczową rolę w przekaźnictwie glutaminergicznym. Przykładowo receptory zawierające podjednostkę GluN2A lub GluN2B umożliwiają napływ jonów Ca^{2+} do środka cząsteczki przy niższym potencjale depolaryzacji w porównaniu z innymi receptorami NMDA [33]. Ketamina, podobnie jak jej poprzedniczka – fencyklidyna, zdaje się blokować receptory NMDA w mechanizmie tzw. *open channel block*, a więc wnika do środka kanału jonowego i tamuje przepływ jonów przez ten kanał. Tego typu blokada może wyjaśniać długotrwałe działanie substancji, gdyż zakończenie inhibicji następuje dopiero wraz z rozłożeniem cząstki inhibitora, jednak w wypadku ketaminy czas dysocjacji nadal jest krótszy niż w wypadku jej analogów – fencyklidyny czy MK-801 [34].

Tak zwane psychiatryczne efekty podania ketaminy, czyli działanie dysocjacyjne lub psychozomimetyczne, a także działanie przeciwdepresyjne występują przede wszystkim przy podaniu dawek subanestetycznych [29]. Przy małym stężeniu mikromolowym ketamina blokuje prawdopodobnie mniej niż 50% receptorów NMDA [35]. Co ważne, badania na modelach zwierzęcych wykazały, że przy dawkach anestetycznych długotrwały efekt przeciwdepresyjny nie występuje u gryzoni [36]. Fakt ten wydaje się ściśle związany z różnym powinowactwem ketaminy do różnych podgrup receptorów NMDA i dalej – z różną funkcją poszczególnych podgrup tych receptorów w funkcjonowaniu OUN.

Kolejnymi receptorami należącymi do grupy jonotropowych receptorów aktywowanych przez glutaminian istotnych dla mechanizmu działania ketaminy są receptory AMPA. Ich główną funkcją jest transmisja impulsów pobudzających w OUN – przekazują one informacje w czasie rzędu milisekund [37, 38]. Czas przekazania sygnału zależy między innymi od budowy receptora AMPA, gdyż – podobnie jak receptory NMDA – są one tetramerami i mogą składać się z jednej z czterech podjednostek (GluA1–4) jako heteromery lub homomery [39]. Kanały jonowe receptorów AMPA

umożliwiają napływ jonów Na^+ do komórki i wyrzut jonów K^+ z jej wnętrza. Jak się jednak okazuje, kanały jonowe niektórych z podtypów receptorów AMPA są również przepuszczalne dla jonów Ca^{2+} , z czym wiąże się ich rola – podobnie jak receptorów NMDA – w neuroplastyczności, co jest istotne z punktu widzenia dalszej części tej pracy [40]. Biorą one także udział w przekazywaniu poprzez receptory NMDA, ponieważ często depolaryzacja błony komórkowej wywołana przez napływ jonów do komórki przez receptory AMPA odpowiada za uaktywnienie receptorów NMDA znajdujących się na tej komórce przez zniesienie bloku kanału jonowego tworzonoego przez jony Mg^{2+} [41]. Na istotność receptorów AMPA w mechanizmie działania ketaminy wskazuje między innymi mechanizm działania metabolitu (R)-ketaminy – (2R,6R)-HNK (hydroksynorketaminy), o czym będzie mowa w dalszej części pracy.

Ketamina a neuroplastyczność

Procesy związane z neuroplastycznością neuronalną u pacjentów cierpiących na depresję odpowiadają za szybkie przeciwdepresyjne działanie ketaminy. W 2023 roku po raz pierwszy opublikowano wyniki randomizowanego badania z udziałem pacjentów cierpiących na depresję, które miało oszacować u nich zmianę neuroplastyczności po podaniu ketaminy. Badanie przeprowadzono wśród pacjentów, u których terapia z użyciem co najmniej jednego leku przeciwdepresyjnego nie przyniosła efektu, w celu porównania szybkiego efektu terapeutycznego po podaniu ketaminy w pierwszej grupie i placebo w drugiej, ze zmianą neuroplastyczności w konkretnych rejonach mózgu szacowaną za pomocą przypuszczalnego markera neuroplastyczności – MD-DTI (średnia dyfuzyjność w obrazowaniu tensora dyfuzji) [42]. Jest to metoda, która znalazła wcześniej zastosowanie w badaniu procesów zapamiętywania, jednak nie jest to metoda bezpośrednia i ma ona ograniczenia w ocenie neuroplastyczności. Działanie przeciwdepresyjne badano skalami MADRS (*Montgomery-Asberg Depression Rating Scale*) i QIDS-SR (*Quick Inventory of Depressive Symptomatology*). Po 24 godzinach od administracji ketaminy występowała generalna poprawa w wynikach pierwszej i drugiej skali. Gdy po podaniu ketaminy obserwowano zwiększenie neuroplastyczności szacowane na podstawie spadku średniej dyfuzyjności w DTI w lewym ciele migdałowatym i lewym rejonie BA10 (pole Brodmanna 10), było to predyktorem lepszej poprawy klinicznej szacowanej skalą MADRS. W prawym rejonie BA10 odpowiedź przeciwdepresyjna korelowała z szacowaną zwiększoną neuroplastycznością, niezależnie od tego czy grupie podawano placebo, czy ketaminę. Z drugiej strony w lewym i prawym hipokampie zaszła korelacja między wzrostem średniej dyfuzyjności w DTI – czyli współczynnikiem przeciwnym do tego reprezentującego neuroplastyczność, a przewidywaną korzystną odpowiedzią kliniczną. Naukowcy wskazali kilka możliwych wyjaśnień tej zależności i zwrócili uwagę na to, że w związku z ograniczeniem metody współczynnik ten może nie odpowiadać zmniejszeniu neuroplastyczności. Związki konkretnych rejonów kory z odpowiedzią na leczenie przeciwdepresyjne i neuroplastycznością nadal pozostają niejasne i wymagają dalszych badań, jednak sama neuroplastyczność wydaje się kluczowa dla szybkiego przeciwdepresyjnego efektu działania ketaminy.

Istotnym elementem szlaków sygnałowych opisanych w dalszej części tej pracy jest czynnik wzrostu BDNF (*Brain-derived Neurotrophic Factor*), bezpośrednio związany z syntezą białek poprzez szlak m-TOR (*mammalian Target of Rapamycin*) i z neuroplastycznością. Badania wykazują, że w konkretnych rejonach hipokampu sygnalizacja poprzez BDNF jest kluczowa dla przeciwdepresyjnego efektu klasycznych antydepresantów z grupy SSRI czy TLPD [43, 44]. Podobnie może być również w wypadku ketaminy, gdyż nie wykazuje ona szybkiego efektu przeciwdepresyjnego po infuzji neutralizatora BDNF do mPFC (*medial Prefrontal Cortex*) u zwierząt [45]. Co więcej, badania wskazują, jakoby w grupie pacjentów, którzy dobrze zareagowali na przeciwdepresyjne leczenie ketaminą, występował istotny statystycznie wzrost stężenia BDNF we krwi w stosunku do jego poziomu przed podaniem ketaminy. Wynik ten został wykazany tylko dla ketaminy, chociaż w badaniu uwzględniono również podanie esketaminy, lecz grupa statystyczna była zbyt mała, aby wyciągnąć wiarygodne wnioski [46]. Zwiększeniu uległ też poziom tego białka w tkance hipokampów myszy 30 minut po podaniu ketaminy [47]. Z kolei w pewnym badaniu stwierdzono, że wśród pacjentów cierpiących na chorobę afektywną dwubiegunową, doświadczających niepoddającego się klasycznemu leczeniu epizodu depresyjnego, po podaniu ketaminy zachodzi istotny statystycznie spadek poziomu BDNF w surowicy po 7 i 14 dniach od administracji leku w grupie badanych, którzy nie zareagowali na terapię. Jest to małe badanie obciążone ryzykiem błędu, chociażby z powodu przyjmowania leków stabilizujących nastrój przez uczestników, co może wpływać na stężenie BDNF w surowicy (jak w wypadku litu), niemniej jednak przy potwierdzeniu korelacji między spadkiem poziomu BDNF w surowicy a brakiem odpowiedzi przeciwdepresyjnej przez kolejne badania może być to argument na rzecz istotnego znaczenia BDNF w mechanizmie działania ketaminy [48]. Hipotetyczne mechanizmy odpowiadające za zwiększenie neuroplastyczności, w tym związane z BDNF, zostaną omówione w dalszej części pracy.

Mechanizm działania ketaminy w ramach teorii dezynhibicji

Zgodnie z modelem PING (*pyramidal-interneuron-gamma model*) wykładnikiem elektrofizjologicznym dezynhibicji przekąźnictwa glutaminergicznego w korze wzrokowej i motorycznej jest zwiększona amplituda fal gamma [49]. Zmiany te są wyraźne po podaniu ketaminy, co pozwala podejrzewać zachodzenie dezynhibicji względem neuronów piramidalnych [49, 50], lecz według badaczy do potwierdzenia tego faktu potrzebne są kolejne prace. Receptory NMDA leżą zarówno na postsynaptycznych, jak i presynaptycznych neuronach glutaminergicznych, a także na GABA-ergicznych interneuronach hamujących. Ponadto na postsynaptycznych neuronach leżą receptory AMPA. Podejrzewa się, że częstotliwość *firing* interneuronów hamujących w przedmózgowiu jest większa niż częstotliwość *firing* neuronów piramidalnych, więc logiczny wydaje się wniosek, że blokada receptorów odpowiadających za przewodnictwo glutaminergiczne zarówno w neuronach piramidalnych, jak i interneuronach sumarycznie poskutkuje zwiększonym przekąźnictwem glutaminergicznym w przedmózgowiu, zwłaszcza poprzez receptory AMPA – niehamowane przez podanie ketaminy. Co więcej, ketamina ma większe powinowactwo do receptorów NMDA

zbudowanych z podjednostki GluN2D [51] – częściej znajdujących się na interneuronach hamujących niż na postsynaptycznych neuronach glutaminergicznych. Większe powinowactwo do receptorów NMDA na interneuronach hamujących tłumaczy, dlaczego przy dawkach subanestetycznych występuje szybki efekt przeciwdepresyjny, a przy dawkach większych, kiedy dochodzi do zablokowania również tych receptorów NMDA regulujących pobudzające przewodnictwo glutaminergiczne, efekt przeciwdepresyjny nie występuje [35]. Hipotetycznym mechanizmem proponowanym jako mechanizm odpowiadający za wzbudzenie neuroplastyczności w wyniku dezynhibicji przekazywania glutaminergicznego wśród pacjentów przyjmujących ketaminę jest blokowanie przez cząsteczkę leku receptorów NMDA leżących na GABA-ergicznych interneuronach hamujących, co powoduje zwiększony wyrzut glutaminianu do przestrzeni synaptycznej i aktywację postsynaptycznych jonotropowych receptorów AMPA, dzięki czemu w neuronie postsynaptycznym wydzielany jest BDNF, który promuje syntezę białek poprzez szlak mTOR i prowadzi do zwiększania neuroplastyczności neuronalnej mózgu [52] (zob. rys.). Na znaczenie receptorów AMPA wskazują między innymi badania, w których podanie antagonisty receptora AMPA skutkowało niewystąpieniem efektu przeciwdepresyjnego po podaniu ketaminy [53]. U szczurów w rejonie hipokampalnym CA1 wyrzut glutaminianu bezpośrednio i proporcjonalnie do stężenia zwiększa syntezę BDNF w tym rejonie [54], co jest silnym argumentem na rzecz związku „teorii dezynhibicji” ze zwiększoną neuroplastycznością w kluczowych dla MDD (*Major Depressive Disorder*) rejonach mózgu. Jednak istnieje również szereg prac podważających rolę opisanego powyżej mechanizmu w szybkim antydepresyjnym działaniu ketaminy, przykładowo opisuje się brak przeciwdepresyjnego działania ketaminy u myszy po podaniu jonotropowego antagonisty receptora GABA – pikrotoksyny [47]. Możliwe, że hipoteza dezynhibicji ze swoimi argumentami za i przeciw jest tylko jednym z elementów układanki, której ostatnim etapem jest szybki efekt przeciwdepresyjny po podaniu ketaminy.

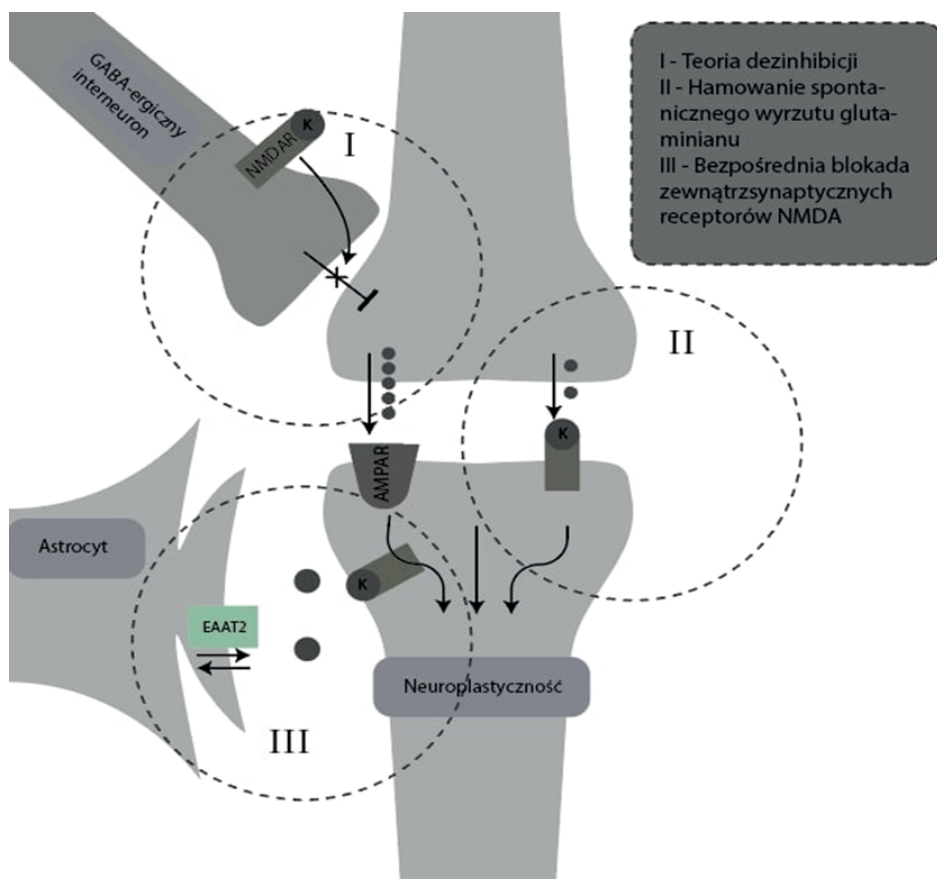
Ketamina a hamowanie spontanicznego wyrzutu glutaminianu

Być może równie ważnym lub kluczowym elementem tej układanki jest hipoteza o wpływie hamowania spontanicznego wyrzutu glutaminianu na przeciwdepresyjne działanie ketaminy. W stanie spoczynku zachodzi zjawisko spontanicznego wyrzutu glutaminianu do przestrzeni synaptycznej poprzez fuzję pęcherzyków presynaptycznych [55]. Postuluje się, że w stanie fizjologicznym przez pobudzenie postsynaptycznych receptorów NMDA zachodzi inhibicja translacji BDNF poprzez aktywowaną kinazę eEF2K (kinaza eukariotycznego czynnika wydłużającego-2), co z kolei zmniejsza syntezę białek i neuroplastyczność. Czynniki eEF2 katalizuje translokację rybosomalną, a co za tym idzie – syntezę białek w procesach neuroplastyczności (zob. rys.) [56]. Z kolei eEF2 kinaza silnie promuje fosforylację eEF2, który w tym wypadku przechodzi w swoją nieaktywną formę. Okazuje się, że stopień fosforylacji eEF2 jest zależny głównie od receptorów NMDA – selektywna blokada tych receptorów niesie ze sobą spadek poziomu ufosforylowanego eEF2 [56]. Doświadczalnie wykazano zachodzenie wskazanego procesu w neuronach hipokampalnych [56].

Na kluczową rolę opisanego mechanizmu wskazują wyniki badań [57], w których dowiedziono, że szybki antydepresyjny efekt po podaniu ketaminy u myszy mierzonej FST (testem wymuszonego pływania) nie występuje u *eEF2K-knock out* myszy, a także u *BDNF-knock out* myszy. Efekt antydepresyjny nie występuje również po podaniu memantyny [58], niekompetetywnego inhibitora NMDA. Postuluje się, że w fizjologicznych stężeniach Mg^{2+} wewnątrz kanału jonowego memantyna nie blokuje podgrupy receptorów NMDA związanych ze spontanicznym wyrzutem glutaminianu, podczas gdy ketamina je blokuje [58].

Ketamina i bezpośrednia blokada zewnątrzsynaptycznych receptorów NMDA

Istnieje grupa receptorów NMDA znajdujących się poza przestrzenią synaptyczną. Receptory te nie są pobudzone przez wyrzut glutaminianu do przestrzeni synaptycznej, a są pobudzone cyklicznie – przez otaczający receptor glutaminian. Receptory te



Rysunek. Hipotetyczne mechanizmy działania ketaminy promujące neuroplastyczność

należą głównie do podgrup receptorów składających się z podjednostek Glun2B [32]. Aktywacja tych receptorów zależna jest od transportera EAAT2 znajdującego się na pobliskich komórkach glejowych [59], który odpowiada za transportowanie glutaminianu z przestrzeni zewnątrzsynaptycznej do wnętrza astrocytu. W wypadku zwiększonego stężenia glutaminianu w okolicy zewnątrzsynaptycznego receptora NMDA zachodzi regulacja w górę transportera EAAT2, co może wystąpić także podczas działania ketaminy [60]. W wypadku zwiększenia stężenia glutaminianu w tej przestrzeni zostają ponadto aktywowane zewnątrzsynaptyczne receptory NMDA – Glun2B, które dalej hamują syntezę białek w szlaku mTOR w neuronie postsynaptycznym [61]. Tak więc ketamina, blokując tę grupę receptorów, może odpowiadać za dezynhibicję szlaku mTOR i co za tym idzie – za zwiększenie neuroplastyczności neuronalnej (zob. rys.). Rola zewnątrzsynaptycznych receptorów NMDA jako celu działania ketaminy jest podnoszona między innymi dzięki badaniom, których wyniki mówią, że delecja genu kodującego receptor Glun2B powoduje brak działania przeciwdepresyjnego po podaniu ketaminy u myszy, jednak należy wziąć pod uwagę fakt, że może to wynikać z generalnego zaburzenia funkcjonowania układu nerwowego w tym modelu zwierzęcym [61]. Za powyższym hipotetycznym mechanizmem stojącym za wystąpieniem efektu przeciwdepresyjnego po podaniu ketaminy przemawia to, że podanie selektywnego antagonisty receptorów NMDA zawierających podjednostkę Glun2B – podobnie jak ketamina – niesie za sobą wystąpienie efektu przeciwdepresyjnego [62].

Przeciwdepresyjny potencjał metabolitów ketaminy

Istotnej roli w działaniu przeciwdepresyjnym ketaminy doszukuje się również w działaniu jej metabolitów. Metabolizm zarówno (S)-ketaminy, jak i (R)-ketaminy zachodzi głównie w wątrobie przez enzymy cytochromu P450 do związków: norketaminy, hydroksyketaminy, norketaminy, dehydronorketaminy i hydroksynorketaminy (HNK) [63, 64]. W pierwszej kolejności (S)-ketamina lub (R)-ketamina metabolizowane są przez CYP2B6 lub CYP3A4 do (S)-norketaminy lub (R)-norketaminy. Te z kolei metabolizowane są do (S)-dehydronorketaminy, (R)-dehydronorketaminy i w końcu do hydroksynorketamin. Głównymi hydroksynorketaminami są (2S,6S)-HNK oraz (2R,6R)-HNK powstające w wyniku metabolizmu norketaminy przez CYP2A6. Wśród metabolitów ketaminy właśnie te dwie hydroksynorketaminy skupiły na sobie uwagę naukowców w kontekście działania przeciwdepresyjnego [64, 65].

Badania na gryzoniach ujawniły, że HNK's (hydroksynorketaminy) nie wykazują działania anestetycznego, w odróżnieniu od ketaminy [66]. W badaniach wskazuje się na wystąpienie szybkiego przeciwdepresyjnego efektu po podaniu (2S,6S,2R,6R)-HNK [67]. Co więcej, eksperymentalnie dowiedziono, że (2S,6S,2R,6R)-HNK jest niezbędna dla szybkiego efektu przeciwdepresyjnego mierzonego FST. W przywołanym badaniu podano myszom (6,6)-dideuteroketaminę zamiast ketaminy. Związek ten powinien wykazywać działanie farmakodynamiczne analogiczne do niezmetylizowanej ketaminy, jednak stopień jego metabolizmu powinien być różny od ketaminy. W rzeczy samej jego metabolizm do (2S,2R,6S,6R)-HNK jest w dużym stopniu ograniczony w porównaniu z metabolizmem ketaminy. Okazuje się, że podanie (6,6)-dideuteroketaminy,

w odróżnieniu od podania ketaminy, nie wywołuje szybkiego efektu przeciwdepresyjnego u myszy mierzonego testem FST, co wskazuje na istotność (2S,6S,2R,6R)-HNK [67]. Sama (2S,6S,2R,6R)-HNK jest mieszaniną dwóch metabolitów (2S,6S)-HNK oraz (2R,6R)-HNK, kolejno – (S)-ketaminy i (R)-ketaminy. Metabolit (2R,6R)-HNK wykazuje większy od (2S,6S)-HNK potencjał przeciwdepresyjny przy dawkach obu metabolitów odpowiadających równym stężeniom (2R,6R)-HNK i (2S,6S)-HNK w mózgu gryzoni, co może odgrywać pewną rolę w większym potencjale przeciwdepresyjnym (R)-ketaminy w porównaniu z (S)-ketaminą, lecz przy większych stężeniach (2S,6S)-HNK również wykazuje działanie przeciwdepresyjne [67]. W większości badań sprawdzających działanie (2S,6S,2R,6R)-HNK za wystarczającą dawkę wywołującą efekt przeciwdepresyjny tego metabolitu uznano tę odpowiadającą dawce prowadzącej do maksymalnego stężenia w mózgu myszy na poziomie 10 $\mu\text{mol/kg}$. W dawce tej (2R,6R)-HNK nie pełni funkcji inhibitora NMDA, za to prowadzi do znacznego zwiększenia częstości i amplitudy AMPAR-zależnych EPSCs (pobudzające potencjały postsynaptyczne) w rejonie C1 hipokampu [67].

Aby potwierdzić, że przeciwdepresyjny efekt podania (2R,6R)-HNK jest zależny od receptorów AMPA, u myszy przeprowadzono test, w którym 10 minut przed podaniem (2R,6R)-HNK oraz ketaminy zaaplikowano gryzoniom antagonistę AMPA – NBQX (2,3-dihydroxy-6-nitro-7-sulfamoyl-benzo[f]quinoxaline-2,3-dione). Następnie zbadano efekt przeciwdepresyjny w tym modelu zwierzęcym poprzez FST i jak się okazuje – efekt przeciwdepresyjny nie wystąpił [67]. Sugeruje to znaczną rolę receptorów AMPA w działaniu przeciwdepresyjnym ketaminy i jej metabolitów. Kolejnym badaniem wskazującym na ważną rolę tych receptorów jest ilościowa encefalografia, za pomocą której zarówno u ludzi, jak i u gryzoni mierzona jest siła fal gamma. Pomiar ten koreluje z siłą aktywacji między innymi receptorów AMPA. Powyższe badanie po raz kolejny wykazuje związek metabolitów ketaminy z aktywnością przeciwdepresyjną receptorów AMPA, gdyż podobnie jak przy podaniu ketaminy podanie (2R,6R)-HNK znacznie zwiększa siłę fal gamma. W odróżnieniu od AMPA-zależnych EPSCs (2R,6R)-HNK w dawce przeciwdepresyjnej 10 $\mu\text{mol/kg}$ nie hamuje NMDA-zależnych EPSCs, jednak robi to w dawce 50 $\mu\text{mol/kg}$, co może odpowiadać za pewne działania dodatkowe przy wysokich dawkach tego metabolitu [68].

(S)-ketamina i (R)-ketamina w leczeniu depresji

W ostatnich latach, kiedy na nowo przyjrano się ketaminie, która jest racemiczną mieszaniną dwóch enancjomerów – (R)-ketaminy i (S)-ketaminy (esketaminy), pod kątem jej szybkiego działania przeciwdepresyjnego, oba enancjomery okazały się wykazywać inne właściwości farmakodynamiczne i kliniczne. Przykładowo (S)-ketamina ma silniejsze działanie anestetyczne i analgetyczne [69]. Przyczyny tego stanu rzeczy upatrywano w tym, że (S)-ketamina wykazuje trzykrotnie większe powinowactwo do receptorów NMDA w porównaniu z (R)-ketaminą [70]. Na podstawie powyższych danych postulowano, jakoby anestezja z użyciem (S)-ketaminy mogła być obciążona mniejszą liczbą skutków ubocznych niż z użyciem (R)-ketaminy, gdyż dawka docelowa tej pierwszej będzie mniejsza. Lecz badania wykazały coś zgoła odmiennego. W jednym

z nich zbadano skutki uboczne u pacjentów leczonych (S)-ketaminą oraz (R)-ketaminą. Pomimo zastosowania znacznie mniejszej dawki (S)-ketaminy niż (R)-ketaminy działanie psychozomimetyczne oraz pobudzenie wystąpiły głównie w grupie pacjentów, którym podano (S)-ketaminę [71]. To badanie, a także inne dowodzą, że z punktu widzenia dawek anestetycznych (R)-ketamina jest obarczona mniejszym ryzykiem działań niepożądanych.

Jednak zwracając się w kierunku działania przeciwdepresyjnego ketaminy opisanego w 2000 roku [20], kolejni badacze ponownie skupili swoją uwagę na (S)-ketaminie w związku z jej silniejszym wiązaniem z receptorami NMDA. Wykazano szybki przeciwdepresyjny efekt podania (S)-ketaminy w dwóch dawkach: 0,2 mg/kg i 0,4 mg/kg. Skutki uboczne, włączając dysocjację, pobudzenie i halucynacje, były bardziej wyrażone dla większej dawki, podczas gdy efekt przeciwdepresyjny był porównywalny [72]. Dalsze badania wykazywały skuteczne działanie przeciwdepresyjne w porównaniu z grupą kontrolną [73, 74]. W związku z dowodami potwierdzającymi skuteczność terapii esketaminą w 2019 roku wprowadzono zarówno w Ameryce, jak i w Unii Europejskiej do obrotu sprej donosowy z esketaminą dostępny dla pacjentów z depresją lekooporną.

Mimo wszystko być może – podobnie jak w wypadku anestezji i analgezji – badacze skupili się na złym enancjomerze? Badania przedkliniczne prowadzone w 2019 roku zdają się sugerować większy potencjał przeciwdepresyjny (R)-ketaminy [75, 76], a także jej korzystniejszy profil terapeutyczny z punktu widzenia działań niepożądanych, które są znacznym problemem w terapii esketaminą. Co więcej, działanie psychozomimetyczne esketaminy potencjalnie stwarza ryzyko nadużyć jej rekreacyjnego przyjmowania. Badania wskazują również, że w modelu zwierzęcym wyższe stężenie ośrodkowe esketaminy jest konieczne do uzyskania efektu przeciwdepresyjnego w porównaniu z (R)-ketaminą [67]. Przy czym nie wynika to z innej biodostępności obu enancjomerów, gdyż badania na gryzoniach dowiodły, że stężenie ośrodkowe obu enancjomerów jest jednakowe przy adekwatnych dawkach [67].

W 2020 roku przeprowadzono pierwsze badanie pilotażowe działania przeciwdepresyjnego (R)-ketaminy u ludzi. W badaniu wzięło udział 7 pacjentów cierpiących na TRD (z czego 5 przyjmowało leki przeciwpsychotyczne) [77]. Działanie przeciwdepresyjne mierzone skalą Montgomery–Åsberg w pierwszym i siódmym dniu było obiecujące, a skutki uboczne charakterystyczne dla esketaminy w zasadzie nie wystąpiły. Oczywiście jest to badanie pilotażowe, obarczone wieloma czynnikami zakłócającymi wyciąganie prawidłowych wniosków, jednak jest krokiem badaczy w stronę przyjrzenia się (R)-ketaminie jako potencjalnie lepszemu leкови od esketaminy.

Uzdeczka boczna jako kluczowy rejon dla przeciwdepresyjnego działania ketaminy

Choć przeciwdepresyjne działanie ketaminy jest nadal nowym zagadnieniem, w ostatnich latach coraz częściej porusza się kwestię hamowania receptorów NMDA należących do struktury anatomicznej będącej częścią nadwzgorza – uzdeczki bocznej. Nadwzgorze należy do jednej z dwóch istotnych dróg łączących układ limbiczny przodomózgowia ze śródmózgowiem. Druga z nich – nazywana główną – wiedzie od przedniej okolicy węchowej przez boczne pole przedwzrokowe, boczne podwzgorze

do pola brzusznej nakrywki, będącego częścią śródmózgowia [78]. Receptory glutaminergiczne bocznej uzdeczki są aktywowane przez różne czynniki, między innymi przez stres, co prowadzi do aktywacji GABA-ergicznym neuronów hamujących dopaminergiczną aktywność w tym szlaku [79]. Uzdeczka boczna jest szczególnie interesującym rejonem z punktu widzenia zaburzeń psychiatrycznych. Po pierwsze, jest ona jednym z niewielu rejonów mózgu regulujących zarówno układ serotoninergiczny, jak i dopaminergiczny. Ponadto jest ona jedynym regionem, który według różnych publikowanych prac niezmiennie wykazuje podwyższoną aktywność neuronalną na zwierzęcych modelach depresji [80–82].

Wymowne w kontekście specyfiki tego regionu jest to, że uzdeczka boczna bywa nazywana *antireward brain system*, nie dziwi więc – biorąc pod uwagę jej funkcję, jak i wyniki badań na modelach zwierzęcych – że w neuronach uzdeczki bocznej doszukuje się potencjalnego celu dla działania leków przeciwdepresyjnych, w tym ketaminy. Próbowano powtórzyć wyniki badań na modelach zwierzęcych w badaniach z udziałem ludzi, czego skutkiem są badania aktywności uzdeczki u pacjentów cierpiących na depresje. Przykładowo pewne analizy wskazują na możliwość, jakoby objętość uzdeczki bocznej korelowała z wystąpieniem anhedonii u ludzi, jednak należy wspomnieć, że w tej konkretnej analizie regresyjnej grupa badawcza była niewielka, a wielkość uzdeczki nie korelowała z innymi objawami depresyjnymi w tej grupie [83]. Badania zwierzęce wykazują, że podanie ketaminy bezpośrednio do uzdeczki bocznej u gryzoni powoduje działanie przeciwdepresyjne w szczyrim modelu depresji mierzone poprzez FST na godzinę po podaniu [82].

Interesujące jest również pytanie, czy to poprzez blokadę NMDA w tym rejonie ketamina wykazuje działanie przeciwdepresyjne. Kąpiel skrawków mózgu zawierających neurony uzdeczki bocznej w roztworze zawierającym ketaminę wykazała, że nie dochodzi do inhibicji EPSCs zależnych od receptorów NMDA, za to dochodzi do całkowitej, mediowanej przez receptory NMDA, inhibicji spontanicznego wyrzutu glutaminianu do przestrzeni synaptycznej, co wskazuje, że receptory NMDA są kluczowe w tym obszarze mózgu dla działania przeciwdepresyjnego ketaminy. Za to podanie inhibitora receptora AMPA spowodowało inhibicję spontanicznego wyrzutu glutaminianu do przestrzeni synaptycznej w stopniu umiarkowanym [82]. Wyniki te wydają się obiecujące w kontekście zwiększenia rozumienia przeciwdepresyjnego działania ketaminy, jednak warto pamiętać, że działanie przeciwdepresyjne potwierdzono tylko na godzinę po podaniu leku w tym obszarze mózgu, więc wskazane byłyby dalsze badania łączące działanie ketaminy na uzdeczkę boczną z długotrwałym szybkim działaniem przeciwdepresyjnym u ludzi. Należy zatem podkreślić, że silną korelację podania ketaminy do uzdeczki bocznej z działaniem przeciwdepresyjnym potwierdzono wyłącznie u zwierząt. Do potwierdzenia istotności tego rejonu potrzebne są dalsze badania z udziałem ludzi.

Podsumowanie

Ketamina jako nieklasyczny antydepresant swoim mechanizmem działania skupia na sobie różne obecnie badane hipotezy dotyczące patogenezy i patofizjologii depresji.

Mechanizm działania tego nowego leku przeciwdepresyjnego traktowany jest jako jeden z argumentów przemawiających za słusnością glutaminergicznej teorii depresji, która kładzie nacisk na dysregulację systemu glutaminergicznego i GABA-ergicznego jako główny powód powstawania zaburzeń depresyjnych i lękowych, między innymi w mechanizmie uszkodzenia ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego przez ekscytotoksyczne działanie glutaminianu. Ketamina dzięki swojemu wpływowi na plastyczność neuronalną poprzez BDNF przesuwa równowagę między neurogenezą a neurodegeneracją w stronę powstawania nowych komórek nerwowych. Również jej działanie przeciwapoptotyczne przez hamowanie napływu jonów wapnia do komórek nerwowych promuje przewagę procesów neuroplastyczności.

Neurogeniczna teoria depresji wskazuje na istotność zaburzenia neurogenety w hipokampach osób dorosłych w powstawaniu zaburzeń depresyjnych – między innymi przy zwiększonej aktywności osi podwzgórze–przysadka–nadnercza. Istotność tej osi podkreśla się też w immunologicznej teorii depresji, która wiąże aktywność układu immunologicznego i procesów zapalnych z powstawaniem zaburzeń depresyjnych, między innymi przez zdolność cytokin do nadmiernego aktywowania układu glutaminergicznego, co prowadzi do zaburzeń plastyczności neuronalnej. Badania dowodzą, że podanie ketaminy skutkuje zwiększeniem stężenia BDNF w hipokampach, jak również w innych regionach OUN, co promuje procesy neurogenety (także w innych mechanizmach niż poprzez BDNF) i dzięki mechanizmowi neuroplastyczności przeciwdziała uszkodzeniom powodowanym przez nadmierny wyrzut glutaminianu wywołany aktywnością układu immunologicznego. To, jak mechanizm działania ketaminy koresponduje z powyższymi teoriami, wydaje się istotną przesłanką do dalszych badań nad poznaniem jej wpływu na ośrodkowy układ nerwowy, gdyż wiedza ta może prowadzić do lepszego poznania samych zaburzeń nastroju, co jest jednym z największych wyzwania współczesnej psychiatrii.

Piśmiennictwo

1. Institute of Health Metrics and Evaluation. *Global Health Data Exchange (GHDx)*. 2021. <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool?params=gbd-api-2019-permalink/d780dffbe8a-381b25e1416884959e88b>.
2. World Health Organization. *Depressive disorder (depression)*. 2023. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>.
3. Halaris A, Sohl E, Whitham E. *Treatment-Resistant Depression Revisited: A glimmer of hope*. *J. Pers. Med.* 2021; 11(2): 155.
4. Gelenberg AJ, Freeman MP, John C, Markowitz, Jerrold F, Rosenbaum i wsp. *Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder*, 3rd ed. 2010. https://psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practice_guidelines/guidelines/mdd.pdf.
5. Cipriani A, Giralda F, Agrimi E, Barichello A, Beneduce R, Bighelli I i wsp. *Effectiveness of lithium in subjects with treatment-resistant depression and suicide risk: A protocol for a randomised, independent, pragmatic, multicentre, parallel-group, superiority clinical trial*. *BMC Psychiatry* 2013; 13: 212.

6. Simon MS, Arteaga-Henríguez G, Fouad Algendy A, Siepmann T, Illigens BM. *Anti-inflammatory treatment efficacy in major depressive disorder: A systematic review of meta-analyses*. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2023; 19: 1–25. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9830720>.
7. Yavi M, Lee H, Henter ID, Park LT, Zarate CA Jr. *Ketamine treatment for depression: A review*. *Discov. Ment. Health* 2022; 2(1): 9. Doi: 10.1007/s44192-022-00012-3.
8. Maddox VH, Godefroi EF, Parcell RF. *The synthesis of phencyclidine and other 1-Arylcyclohexylamines*. *J. Med. Chem.* 1965; 8(2): 230–235.
9. Johnstone M, Evans V, Baigel S. *Sernyl (CI-395) in clinical anaesthesia*. *Br. J. Anaesth.* 1959; 31(10): 433–439.
10. Domino EF. *History and pharmacology of PCP and PCP-related analogs*. *J. Psychedelic Drugs* 1980; 12(3–4): 223–227.
11. Dundee JW. *Twenty-five years of ketamine. A report of an international meeting*. *Anaesthesia* 1990; 45(2): 159–160.
12. Domino EF, Chodoff P, Corssen G. *Pharmacologic effects of CI-581, a new dissociative anesthetic, in man*. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1965; 6(3): 279–291.
13. Corssen G, Domino EF. *Dissociative anesthesia: Further pharmacologic studies and first clinical experience with the phencyclidine derivative CI-581*. *Anesth. Analg.* 1966; 45(1): 29–40.
14. Domino EF. *Taming the ketamine tiger. 1965*. *Anesthesiology* 2010; 113(3): 678–684.
15. Kissin I, Bright CA, Bradley EL. *The effect of ketamine on opioid-induced acute tolerance: Can it explain reduction of opioid consumption with ketamine-opioid analgesic combinations?* *Anesth. Analg.* 2000; 91(6): 1483–1488.
16. Ragnhildstveit A, Roscoe J, Bass LC, Averill CL, Abdallah CG, Averill LA. *The potential of ketamine for posttraumatic stress disorder: A review of clinical evidence*. *Ther. Adv. Psychopharmacol.* 2023; 13: 204512532311541.
17. Binsaeedu AS, Deiphan Prabakar, Ashkar M, Joseph C, Alsabri M. *Evaluating the safety and efficacy of ketamine as a bronchodilator in pediatric patients with acute asthma exacerbation: A review*. *Cureus* 2023; 15(6): e40789.
18. Simonini A, Brogi E, Cascella M, Vittori A. *Advantages of ketamine in pediatric anesthesia*. *Open Med. (Wars.)* 2022; 17(1): 1134–1147.
19. Guimarães Pereira JE, Ferreira Gomes Pereira L, Mercante Linhares R, Darcy Alves Bersot C, Aslanidis T, Ashmawi HA. *Efficacy and safety of ketamine in the treatment of neuropathic pain: A Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials*. *J. Pain Res.* 2022; 15: 1011–1037.
20. Berman RM, Cappiello A, Anand A, Oren DA, Heninger GR, Charney DS i wsp. *Antidepressant effects of ketamine in depressed patients*. *Biol. Psychiatry* 2000; 47(4): 351–354.
21. Murrough JW, Iosifescu DV, Chang LC, Al Jurdi RK, Green CE, Perez AM i wsp. *Antidepressant efficacy of ketamine in treatment-resistant major depression: A two-site randomized controlled trial*. *Am. J. Psychiatry* 2013; 170(10): 1134–1142.
22. Wilkinson ST, Ballard ED, Bloch MH, Mathew SJ, Murrough JW, Feder A i wsp. *The effect of a single dose of intravenous ketamine on suicidal ideation: A systematic review and individual participant data meta-analysis*. *Am. J. Psychiatry* 2018; 175(2): 150–158. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28969441>.
23. Gill H, Gill B, Rodrigues NB, Lipsitz O, Rosenblat JD, El-Halabi S i wsp. *The effects of ketamine on cognition in treatment-resistant depression: A systematic review and priority avenues for future research*. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2021; 120: 78–85.

24. Shiroma PR, Albott CS, Johns B, Thuras P, Wels J, Lim KO. *Neurocognitive performance and serial intravenous subanesthetic ketamine in treatment-resistant depression*. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2014; 17(11): 1805–1813.
25. Permoda-Osip A, Kisielewski J, Bartkowska-Sniatkowska A, Rybakowski J. *Single ketamine infusion and neurocognitive performance in bipolar depression*. *Pharmacopsychiatry* 2014; 48(02): 78–79.
26. Daly EJ, Trivedi MH, Janik A, Li H, Zhang Y, Li X i wsp. *Efficacy of esketamine nasal spray plus oral antidepressant treatment for relapse prevention in patients with treatment-resistant depression*. *JAMA Psychiatry* 2019; 76(9): 893–903.
27. Bahji A, Vazquez GH, Zarate CA. *Comparative efficacy of racemic ketamine and esketamine for depression: A systematic review and meta-analysis*. *J. Affect. Disord.* 2020; 278: 12473.
28. Dingledine R, Borges K, Bowie D, Traynelis SF. *The glutamate receptor ion channels*. *Pharmacol. Rev.* 1999; 51(1): 7–61. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10049997/>.
29. Abdallah CG, Sanacora G, Duman RS, Krystal JH. *Ketamine and rapid-acting antidepressants: A window into a new neurobiology for mood disorder therapeutics*. *Annu. Rev. Med.* 2015; 66(1): 509–523.
30. Valiullina F, Zakharova Y, Mukhtarov M, Draguhn A, Burnashev N, Rozov A. *The relative contribution of NMDARs to excitatory postsynaptic currents is controlled by Ca²⁺-induced inactivation*. *Front. Cell. Neurosci.* 2016; 10: 12.
31. Seeburg PH, Burnashev N, Köhr G, Kuner T, Sprengel R, Monyer H. *The NMDA receptor channel: Molecular design of a coincidence detector*. *Recent Prog. Horm. Res.* 1995; 50: 19–34. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7740157>.
32. Xu S, Yao X, Li B, Cui R, Zhu C, Wang Y i wsp. *Uncovering the underlying mechanisms of ketamine as a novel antidepressant*. *Front. Pharmacol.* 2022; 12: 740996.
33. Kuner T, Schoepfer R. *Multiple structural elements determine subunit specificity of Mg²⁺ Block in NMDA receptor channels*. *J. Neurosci.* 1996; 16(11): 3549–3558.
34. Zorumski CF, Izumi Y, Mennerick S. *Ketamine: NMDA receptors and beyond*. *J. Neurosci.* 2016; 36(44): 11158–11164. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5148235/>.
35. Dravid SM, Erreger K, Yuan H, Nicholson K, Le P, Lyuboslavsky P i wsp. *Subunit-specific mechanisms and proton sensitivity of NMDA receptor channel block*. *J. Physiol.* 2007; 581(Pt 1): 107–128.
36. Li N, Lee B, Liu RJ, Banasr M, Dwyer JM, Iwata M i wsp. *mTOR-dependent synapse formation underlies the rapid antidepressant effects of NMDA antagonists*. *Science* 2010; 329(5994): 959–964.
37. Kamalova A, Nakagawa T. *AMPA receptor structure and auxiliary subunits*. *J. Physiol.* 2020; 599(2): 453–469.
38. Blanke ML, VanDongen AMJ. *Activation mechanisms of the NMDA receptor*. W: Van Dongen AM. red. *Biology of the NMDA receptor*. Boca Raton, FL: CRC Press/Taylor & Francis; 2009. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK5274>.
39. Gan Q, Salussolia CL, Wollmuth LP. *Assembly of AMPA receptors: Mechanisms and regulation*. *J. Physiol.* 2014; 593(1): 39–48. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4293052/>.
40. Chater TE, Goda Y. *The role of AMPA receptors in postsynaptic mechanisms of synaptic plasticity*. *Front. Cell. Neurosci.* 2014; 8: 401.
41. Henley JM, Wilkinson KA. *Synaptic AMPA receptor composition in development, plasticity and disease*. *Nat. Rev. Neurosci.* 2016; 17(6): 337–350. <https://www.nature.com/articles/nrn.2016.37>.

42. Kopelman J, Keller TA, Panny B, Griffo A, Degutis M, Spotts C i wsp. *Rapid neuroplasticity changes and response to intravenous ketamine: A randomized controlled trial in treatment-resistant depression*. *Nature* 2023; 13(1): 159–159.
43. Chen B, Dowlatshahi D, MacQueen GM, Wang JF, Young LT. *Increased hippocampal bdnf immunoreactivity in subjects treated with antidepressant medication*. *Biol. Psychiatry* 2001; 50(4): 260–265.
44. Björkholm C, Monteggia LM. *BDNF – A key transducer of antidepressant effects*. *Neuropharmacology* 2016; 102: 72–79.
45. Lepack AE, Fuchikami M, Dwyer JM, Banasr M, Duman RS. *BDNF release is required for the behavioral actions of ketamine*. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2014; 18(1): pyu033.
46. Medeiros GC, Gould TD, Prueitt WL, Nanavati J, Grunebaum MF, Farber NB i wsp. *Blood-based biomarkers of antidepressant response to ketamine and esketamine: A systematic review and meta-analysis*. *Mol. Psychiatry* 2022; 27(9): 3658–3669. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35760879/>.
47. Autry AE, Adachi M, Nosyreva E, Na ES, Los MF, Cheng P i wsp. *NMDA receptor blockade at rest triggers rapid behavioural antidepressant responses*. *Nature* 2011; 475(7354): 91–95.
48. Rybakowski JK, Permoda-Osip A, Skibinska M, Adamski R, Bartkowska-Sniatkowska A. *Single ketamine infusion in bipolar depression resistant to antidepressants: Are neurotrophins involved?* *Hum. Psychopharmacol.* 2013; 28(1): 87–90.
49. Shaw AD, Saxena N, Jackson LE, Hall JE, Singh KD, Muthukumaraswamy SD. *Ketamine amplifies induced gamma frequency oscillations in the human cerebral cortex*. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2015; 25(8): 1136–1146.
50. Zhang B, Yang X, Ye L, Liu R, Ye B, Du W i wsp. *Ketamine activated glutamatergic neurotransmission by GABAergic disinhibition in the medial prefrontal cortex*. *Neuropharmacology* 2021; 194: 108382.
51. Monyer H, Burnashev N, Laurie DJ, Sakmann B, Seeburg PH. *Developmental and regional expression in the rat brain and functional properties of four NMDA receptors*. *Neuron* 1994; 12(3): 529–540.
52. Zanos P, Gould TD. *Mechanisms of ketamine action as an antidepressant*. *Mol. Psychiatry* 2018; 23(4): 801–811.
53. Maeng S, Zarate CA, Du J, Schloesser RJ, McCammon J, Chen G i wsp. *Cellular mechanisms underlying the antidepressant effects of ketamine: Role of α -Amino-3-Hydroxy-5-Methylisoxazole-4-Propionic acid receptors*. *Biol. Psychiatry* 2008; 63(4): 349–352.
54. Borsellino P, Krider RI, Chea D, Grinnell R, Vida TA. *Ketamine and the disinhibition hypothesis: Neurotrophic factor-mediated treatment of depression*. *Pharmaceuticals (Basel)* 2023; 16(5): 742.
55. Vyleta NP, Smith SM. *Spontaneous glutamate release is independent of calcium influx and tonically activated by the calcium-sensing receptor*. *J. Neurosci.* 2011; 31(12): 4593–4606.
56. Sutton MA, Taylor AW, Ito H, Pham AT, Schuman EM. *Postsynaptic decoding of neural activity: eEF2 as a biochemical sensor coupling miniature synaptic transmission to local protein synthesis*. *Neuron* 2007; 55(4): 648–661.
57. Nosyreva E, Szabla K, Autry AE, Ryazanov AG, Monteggia LM, Kavalali ET. *Acute suppression of spontaneous neurotransmission drives synaptic potentiation*. *J. Neurosci.* 2013; 33(16): 6990–7002.
58. Gideons ES, Kavalali ET, Monteggia LM. *Mechanisms underlying differential effectiveness of memantine and ketamine in rapid antidepressant responses*. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A* 2014; 111(23): 8649–8654.

59. Rothstein JD, Dykes-Hoberg M, Pardo CA, Bristol LA, Jin L, Kuncl RW i wsp. *Knockout of glutamate transporters reveals a major role for astroglial transport in excitotoxicity and clearance of glutamate.* *Neuron* 1996; 16(3): 675–686.
60. Lin CLG, Kong Q, Cuny GD, Glicksman MA. *Glutamate transporter EAAT2: A new target for the treatment of neurodegenerative diseases.* *Future Med. Chem.* 2012; 4(13): 1689–1700.
61. Miller OH, Yang L, Wang CC, Hargroder EA, Zhang Y, Delpire E i wsp. *GluN2B-containing NMDA receptors regulate depression-like behavior and are critical for the rapid antidepressant actions of ketamine.* *Elife* 2014; 3: e03581.
62. Kiselycznyk C, Jury NJ, Halladay LR, Nakazawa K, Mishina M, Sprengel R i wsp. *NMDA receptor subunits and associated signaling molecules mediating antidepressant-related effects of NMDA-GluN2B antagonism.* *Behav. Brain Res.* 2015; 287: 89–95. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4425283/>.
63. Zanos P, Moaddel R, Morris PJ, Riggs LM, Highland JN, Georgiou P i wsp. *Ketamine and ketamine metabolite pharmacology: Insights into therapeutic mechanisms.* *Pharmacol. Rev.* 2018; 70(3): 621–660. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29945898>.
64. Jelen LA, Young AH, Stone JM. *Ketamine: A tale of two enantiomers.* *J. Psychopharmacol.* 2021; 35(2): 109–123. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33155503/>.
65. Morris PJ, Moaddel R, Zanos P, Moore CE, Gould T, Zarate CA i wsp. *Synthesis and N-Methyl-d-aspartate (NMDA) receptor activity of ketamine metabolites.* *Org. Lett.* 2017; 19(17): 4572–4575.
66. Leung LY, Baillie TA. *Comparative pharmacology in the rat of ketamine and its two principal metabolites, norketamine and (Z)-6-hydroxynorketamine.* *J. Med. Chem.* 1986; 29(11): 2396–2399.
67. Zanos P, Moaddel R, Morris PJ, Georgiou P, Fischell J, Elmer GI i wsp. *NMDAR inhibition-independent antidepressant actions of ketamine metabolites.* *Nature* 2016; 533(7604): 481–486.
68. Suzuki K, Nosyreva E, Hunt KW, Kavalali ET, Monteggia LM. *Effects of a ketamine metabolite on synaptic NMDAR function.* *Nature* 2017; 546(7659): E1–3.
69. White PF, Ham J, Way WL, Trevor A. *Pharmacology of ketamine isomers in surgical patients.* *Anesthesiology* 1980; 52(3): 231–239.
70. Ebert B, Mikkelsen S, Thorkildsen C, Borgbjerg FM. *Norketamine, the main metabolite of ketamine, is a non-competitive NMDA receptor antagonist in the rat cortex and spinal cord.* *Eur. J. Pharmacol.* 1997; 333(1): 99–104.
71. Mathisen LC, Skjeltved P, Skoglund LA, Øye I. *Effect of ketamine, an NMDA receptor inhibitor, in acute and chronic orofacial pain.* *Pain* 1995; 61(2): 215–220.
72. Singh JB, Fedgchin M, Daly E, Xi L, Melman C, De Bruecker G i wsp. *Intravenous esketamine in adult treatment-resistant depression: A double-blind, double-randomization, placebo-controlled study.* *Biol. Psychiatry* 2016; 80(6): 424–431.
73. Canuso CM, Singh JB, Fedgchin M, Alphas L, Lane R, Lim P i wsp. *Efficacy and safety of intranasal esketamine for the rapid reduction of symptoms of depression and suicidality in patients at imminent risk for suicide: Results of a double-blind, randomized, placebo-controlled study.* *Am. J. Psychiatry* 2018; 175(7): 620–630.
74. Popova V, Daly EJ, Trivedi M, Cooper K, Lane R, Lim P i wsp. *Efficacy and safety of flexibly dosed esketamine nasal spray combined with a newly initiated oral antidepressant in treatment-resistant depression: A randomized double-blind active-controlled study.* *Am. J. Psychiatry* 2019; 176(6): 428–438.
75. Zhang J, Li S, Hashimoto K. *R (-)-ketamine shows greater potency and longer lasting antidepressant effects than S (+)-ketamine.* *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2014; 116: 137–141.

76. Chang L, Zhang K, Pu Y, Qu Y, Wang S, Xiong Z i wsp. *Comparison of antidepressant and side effects in mice after intranasal administration of (R,S)-ketamine, (R)-ketamine, and (S)-ketamine*. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2019; 181: 53–59. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0091305719301480>.
77. Leal GC, Bandeira ID, Correia-Melo FS, Telles M, Mello RP, Vieira F i wsp. *Intravenous arketamine for treatment-resistant depression: Open-label pilot study*. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 2021; 271(3): 577–582.
78. Sutherland RJ. *The dorsal diencephalic conduction system: A review of the anatomy and functions of the habenular complex*. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 1982; 6(1): 1–13.
79. Ji H, Shepard PD. *Lateral habenula stimulation inhibits rat midbrain dopamine neurons through a GABAA receptor-mediated mechanism*. *J. Neurosci.* 2007; 27(26): 6923–6930.
80. Hu H, Cui Y, Yang Y. *Circuits and functions of the lateral habenula in health and in disease*. *Nat. Rev. Neurosci.* 2020; 21(5): 277–295. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32269316/>.
81. Li B, Piriz J, Mirrione M, Chung C, Proulx CD, Schulz D i wsp. *Synaptic potentiation onto habenula neurons in the learned helplessness model of depression*. *Nature* 2011; 470(7335): 535–539.
82. Yang Y, Cui Y, Sang K, Dong Y, Ni Z, Ma S i wsp. *Ketamine blocks bursting in the lateral habenula to rapidly relieve depression*. *Nature* 2018; 554(7692): 317–322. <https://www.nature.com/articles/nature25509>.
83. Lawson RP, Nord CL, Seymour B, Thomas DL, Dayan P, Pilling S i wsp. *Disrupted habenula function in major depression*. *Mol. Psychiatry* 2016; 22(2): 202–208.

Autor do korespondencji: Katarzyna Bliźniewska-Kowalska
e-mail: katarzyna.blizniewska-kowalska@umed.lodz.pl